
SIF Novità Regolatorie Numero 5, Dicembre 2014

SOMMARIO

Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.

- **Precisazione AIFA sulla prescrizione di prodotti a base di levotiroxina**
- **Nota Informativa Importante su leuprorelina acetato**
- **Divieto AIFA di utilizzo, per motivi precauzionali, di un lotto di medicinale plasmaderivato provenienti da donatore con sospetta Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile**
- **Inserimento nella piattaforma web del Registro Sovaldi**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Giotrif (afatinib)**
- **Inserimento nella piattaforma web del Registro Tafinlar (dabrafenib)**
- **Monitoraggio della spesa farmaceutica regionale (gennaio/settembre 2014)**

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

- **L'EMA raccomanda la disponibilità del contraccettivo di emergenza EllaOne senza prescrizione**
- **L'EMA raccomanda l'approvazione di eliglustat per il trattamento della Malattia di Gaucher di Tipo 1**
- **Approvazione europea per naloxegol efficace nella costipazione da oppiacei**
- **Parere UE favorevole per l'antiaggregante vorapaxar, primo di una nuova classe farmacologica**
- **Parere UE positivo per apremilast nel trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica**
- **Approvazione anche in Europa della combinazione fissa di sofosbuvir e ledipasvir contro l'HCV**
- **FDA approva ruxolitinib per la policitemia vera**
- **FDA approva blinatumomab per il trattamento di una rara forma di leucemia linfoblastica acuta**

Farmacovigilanza news

- **Per il PRAC non ci sono rischi legati ai vaccini Flud**
- **Aspirina e clonidina nel perioperatorio e rischio di danno renale acuto**
- **Nota informativa importante sul rischio di esiti avversi della gravidanza con esposizione a farmaci contenenti valproato**
- **Nuove e importanti informazioni di sicurezza su Tecfidera (dimetilfumarato)**
- **Diabete, sulfoniluree associate a un aumento della mortalità**
- **Eventi avversi da amoxicillina sottostimati negli studi clinici**
- **Rischio morte improvvisa con cotrimossazolo aggiunto a un ARB o ACE inibitore nell'anziano**
- **Nota Informativa Importante su micofenolato mofetile**
- **Nuove importanti informazioni di sicurezza su Minocin**

Prontuari regionali

- **Aggiornamento dei documenti relativi ad attività regolatorie regionali per il mese di dicembre 2014**

Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.

Precisazione AIFA sulla prescrizione a base di levotiroxina

Nel 2013 l'AIFA aveva predisposto una nota riguardante la necessità di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo 46 settimane dall'eventuale sostituzione di un prodotto a base di levotiroxina con un altro. A seguito di una nota da parte dell'associazione Federanziani, di Federfarma e FIMMG sulla difficoltà di gestire correttamente tali controlli, nella seduta di dicembre la CTS ha stabilito quanto segue:

1. La prima prescrizione di un trattamento a base di levotiroxina può essere effettuata con un farmaco equivalente. Una volta iniziato il trattamento, tuttavia, si raccomanda la non sostituibilità del farmaco di prima prescrizione.
2. Nel rispetto della responsabilità professionale del medico, la legge attuale consente al medico prescrittore di specificare la non sostituibilità del medicinale ritenuto idoneo, come chiaramente indicato nel secondo comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
3. Nell'interesse prevalente della salute del paziente, AIFA auspica, nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, che le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/precisazione-aifa-sulla-prescrizione-base-di-levotiroxina-15122014>

Nota Informativa Importante su rischio di mancata efficacia di leuprorelina acetato per ricostituzione e/o somministrazione non corrette

L'AIFA rende disponibili nuove e importanti informazioni sul rischio di mancanza di efficacia a causa del processo non corretto di ricostituzione e somministrazione di Eligard (iniezione di leuprorelina acetato). È, quindi, importante conoscere e seguire le istruzioni di ricostituzione e somministrazione prima dell'utilizzo (indicate nella Sezione 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nella Sezione 7 "Informazioni per gli Operatori Sanitari" del Foglio illustrativo) e ricordare che la ricostituzione può essere eseguita soltanto quando il prodotto si trova a temperatura ambiente. Nella maggior parte dei pazienti la terapia di deprivazione androgenica (ADT) con Eligard riduce i livelli di testosterone al di sotto della soglia di castrazione standard (< 50 ng/dL; < 1,7 nmol/L); nella maggior parte dei casi i pazienti raggiungono livelli di testosterone al di sotto di < 20 ng/dL. Alcuni casi clinici hanno indicato una mancanza di efficacia in quanto includevano dati di un aumento dei livelli di testosterone al di sopra del livello di castrazione (≤50 ng/dl) e/o di un aumento dei livelli di PSA (antigene prostatico specifico).

È già in atto la modifica del dispositivo per semplificare la ricostituzione e la somministrazione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Leuprorelin_ELIGARD.pdf

Divieto AIFA di utilizzo, per motivi precauzionali, di un lotto di medicinale plasmaderivato provenienti da donatore con sospetta Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile

L'AIFA ha disposto, per motivi precauzionali, il divieto di utilizzo di un lotto di medicinale plasmaderivato (Albital 200 G/L 50 mi Lotto N'122053 scad. 06/2015 distribuito in Veneto-Trentino-Friuli Venezia Giulia) proveniente da pool di plasma in cui sono confluite le donazioni di un donatore con sospetta Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile. Attualmente, la malattia che ha colpito il paziente è stata classificata dal Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeld-Jakob come una "forma classica probabile", vale a dire quella forma per cui i lotti potrebbero essere utilizzati. Tuttavia, per poterlo affermare con certezza, escludendo la "MCJ variante", sarà necessario attendere l'esito delle analisi. L'eventualità di una trasmissione della "malattia di Creutzfeldt-Jakob variante" attraverso l'utilizzo dei medicinali plasmaderivati, allo stato attuale delle conoscenze, non è mai stata clinicamente accertata, sebbene non possa essere esclusa.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_per_divieto_di_utilizzo_plasmaderivati_03.12.2014.pdf

Inserimento nella piattaforma web del Registro Sovaldi

Facendo seguito alla comunicazione del 24/11/2014 pubblicata sul portale istituzionale AIFA, si informano gli utenti dei Registri di Monitoraggio che il 05/12/2014 sarà pubblicata in G.U. la Determinazione relativa al medicinale Sovaldi.

Si anticipa che tale Determinazione avrà validità a partire dal giorno successivo alla sua pubblicazione pertanto, il 06/12/2014, sarà presente sulla piattaforma web il Registro del suddetto medicinale, per la seguente indicazione terapeutica:

Sovaldi è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/inserimento-nella-piattaforma-web-del-registro-sovaldi-02122014>

Pubblicazione schede di monitoraggio di Giotrif (afatinib)

A seguito della pubblicazione della Determina del 26 novembre 2014 in Gazzetta Ufficiale n. 285 del 09/12/2014, a partire dal 24/12/2014 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Giotrif per la seguente indicazione terapeutica:

-trattamento in monoterapia di pazienti adulti *naïve* agli inibitori tirosin-chinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e

appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione che sarà consultabile sul portale istituzionale dell'agenzia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-giotrif-12122014>

Inserimento nella piattaforma web del Registro Tafinlar (dabrafenib)

Facendo seguito alla comunicazione del 03/11/2014, si informano gli utenti dei Registri di Monitoraggio che a partire dal 15/12/2014 è presente sulla piattaforma web il Registro del medicinale TAFINLAR, per la seguente indicazione terapeutica:

Dabrafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600

Inoltre, si informano gli utenti che, in funzione di quanto previsto dalla Determina pubblicata in G.U., il monitoraggio del suddetto Registro ha validità a partire dal 05/11/2014; pertanto i dati relativi al periodo che va dal 05/11/2014 al 15/12/2014 dovranno essere trasferiti nella piattaforma con la data effettiva di presa in carico del paziente.

Infine, si ricorda ai referenti regionali che non lo avessero ancora fatto, di procedere all'abilitazione dei Centri sanitari autorizzati accedendo al sistema.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/inserimento-nella-piattaforma-web-del-registro-tafinlar-15122014>

Monitoraggio della spesa farmaceutica regionale (gennaio/settembre 2014)

Adempimento AIFA ai sensi della Legge 222/2007, condotto sulla base dei dati di spesa convenzionata dell'OsMed e delle DCR acquisite dall'AGENAS il 10 dicembre 2014 (n° prot. 0129352- 10/12/2014-AIFA- OD_UO-A), nonché dei dati certificati dalle Regioni e dall'NSIS alla data del 30 settembre 2014 della tracciabilità (DM 15 luglio 2004) e della distribuzione diretta (DM 31 luglio 2007) -acquisiti dall'AIFA il 15 dicembre 2014 (n° prot. AIFA/OSMED/130869/A).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/monitoraggio-della-spesa-farmaceutica-regionale-gennaio-settembre-2014-17122014>

*Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie***L'EMA raccomanda la disponibilità del contraccettivo di emergenza EllaOne senza prescrizione**

Il CHMP ha raccomandato un cambiamento di stato di classificazione da soggetto a non soggetto a prescrizione per il contraccettivo d'emergenza EllaOne (ulipristal acetato). In Italia, al momento, oltre alla ricetta è richiesta anche la presentazione di un test di gravidanza con esito negativo. Il farmaco è utilizzato per prevenire le gravidanze indesiderate se assunto entro cinque giorni da un rapporto sessuale non protetto. Eliminando la necessità di ottenere una prescrizione per il farmaco, che è più efficace se assunto entro le 24 ore, secondo l'Ema si dovrebbe accelerare l'accesso al prodotto e quindi aumentarne l'efficacia. Questa raccomandazione del CHMP sarà trasmessa alla Commissione europea per una decisione giuridicamente vincolante.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177649.pdf

L'EMA raccomanda l'approvazione di eliglustat per il trattamento della Malattia di Gaucher di Tipo 1

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea per eliglustat, farmaco per il trattamento dei pazienti affetti dalla Malattia di Gaucher di Tipo 1, una patologia genetica rara, debilitante e pericolosa per la vita.

La malattia di Gaucher, secondo le stime, interessa circa 15.000 persone nell'Unione Europea. È causata dalla carenza di un enzima che normalmente riduce un prodotto di scarto grasso chiamato glucosilceramide (o glucocerebroside). Senza l'enzima, il glucosilceramide si accumula soprattutto nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, alterandone le funzioni. Questo provoca una serie di sintomi, tra cui anemia, stanchezza, emorragie, ingrossamento della milza e del fegato, fragilità ossea.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/1%E2%80%99ema-raccomanda-1%E2%80%99approvazione-di-eliglustat-il-trattamento-della-malattia-di-gaucher-di-ti>

Approvazione europea per naloxegol efficace nella costipazione da oppiacei

La Commissione Europea ha approvato l'impiego di naloxegol (antagonista periferico dei recettori mu) per la costipazione indotta da oppiacei. Ad oggi non esistono molte terapie specifiche per il disturbo. Dal 2008 in Europa è approvata un'associazione precostituita di ossicodone e naloxone, antagonista degli oppioidi che è in grado di impedire il legame dell'agonista con i recettori mu intestinali, contrastando l'insorgenza della costipazione. Il naloxegol è un derivato peghilato del naloxone che per la sua struttura chimica riesce ad antagonizzare gli effetti degli oppiacei sul tratto gastrointestinale senza modificare gli effetti analgesici sul sistema nervoso centrale, in quanto il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica risulta minimo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/smops/Positive/human_smop_000744.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

Parere UE favorevole per l'antiaggregante vorapaxar, primo di una nuova classe farmacologica

Il nuovo antiaggregante orale vorapaxar ha ricevuto il via libera del CHMP dell'Ema come terapia aggiuntiva a quella standard (ASA o ASA più tienopiridine) per la prevenzione degli eventi aterotrombotici in pazienti che abbiano già subito un infarto del miocardio. Questo nuovo antiaggregante si lega in maniera selettiva al recettore della trombina che si trova sulle piastrine (*Protease Activated Receptor-1* o PAR-1) e appartiene alla nuova classe di farmaci noti come antagonisti dei recettori della trombina.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002814/WC500177579.pdf

Parere UE positivo per apremilast nel trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica

Il CHMP dell'Ema ha dato parere positivo per l'approvazione di apremilast per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica. Apremilast è una "*small molecule*" orale che inibisce l'attività della fosfodiesterasi 4 (PDE4), un enzima chiave nella risposta infiammatoria grazie alla modulazione della produzione di molteplici mediatori pro ed anti-infiammatori, tra cui il TNF- α , IL-23, IL-10 e altre citochine.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003746/WC500177621.pdf

Approvazione anche in Europa della combinazione fissa di sofosbuvir e ledipasvir contro l'HCV

La Commissione Europea ha approvato in via definitiva un regime combinato a dosaggio fisso a somministrazione monogiornaliera contenente l'inibitore dell'NS5A ledipasvir (LDV) e l'inibitore della polimerasi appartenente alla classe degli analoghi nucleotidici sofosbuvir (SOF) per il trattamento di pazienti adulti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1. Si tratta della prima terapia *interferon free* per i pazienti con genotipo 1 approvata in Europa (l'approvazione FDA risale a qualche settimana fa).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf

FDA approva ruxolitinib per la policitemia vera

L'FDA ha approvato ruxolitinib per la terapia dei pazienti con policitemia vera intolleranti o non responder alla idrossiurea. A livello molecolare, la policitemia vera è

caratterizzata da un'iperattivazione del pathway JAK/STAT, coinvolto nei meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare, e ruxolitinib è un potente inibitore degli enzimi JAK1 e JAK2. L'approvazione si basa sulla dimostrazione di un controllo duraturo dell'ematocrito e di una riduzione volumetrica della milza. Il farmaco è stato approvato nel 2011 dall'FDA per il trattamento della mielofibrosi a rischio alto o intermedio.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm425732.htm>

FDA approva blinatumomab per il trattamento di una rara forma di leucemia linfoblastica acuta

L'FDA ha approvato l'impiego dell'anticorpo monoclonale blinatumomab per i pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B (preB LLA) Philadelphia-negativa (Ph) recidivata/refrattaria, una neoplasia ematologica caratterizzata da una rapida progressione.

Blinatumomab è il primo di una nuova classe di anticorpi bispecifici chiamati BiTE (*bispecific Tcell engagers*), che esercitano un'azione selettiva e dirigono il sistema immunitario umano ad agire selettivamente contro le cellule tumorali. Blinatumomab è in grado di legarsi contemporaneamente alle cellule T, tramite l'antigene CD3, e alle cellule B, sull'antigene CD19, causando la stimolazione dell'attività citotossica delle cellule T contro le cellule B. La FDA ha concesso a blinatumomab la designazione di terapia innovativa, di farmaco orfano e la revisione prioritaria in quanto è stato dimostrato che il farmaco può offrire un notevole miglioramento rispetto alle terapie disponibili ed è indicato per il trattamento di una malattia rara. Il farmaco riporta un *boxed warning* per la comparsa di alcune reazioni avverse, in particolare ipotensione e difficoltà respiratorie (sindrome da rilascio di citochine) all'inizio del primo trattamento e, in alcuni casi, un breve periodo di confusione mentale (encefalopatia).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425549.htm>

Farmacovigilanza news

Per il PRAC non ci sono rischi legati ai vaccini Flud

Dopo un'attenta valutazione di tutte le evidenze disponibili, il PRAC ha concluso che non esiste alcun nesso causale tra i vaccini antinfluenzali Flud e gli eventi avversi segnalati in questi giorni. L'esito delle prime analisi effettuate sui vaccini appartenenti ai lotti oggetto di divieto di utilizzo (143301 e 142701) è stato completamente negativo, escludendo la presenza di endotossine, e hanno mostrato che il contenuto e l'aspetto dell'antigene del vaccino del virus dell'influenza risulta conforme alle specifiche di qualità. I test rimanenti (test di sterilità e di tossicità anormale) termineranno tra circa tre settimane ma le caratteristiche dei decessi riportati sembrano già escludere una contaminazione da microrganismi. L'aumentata frequenza di segnalazioni risentirebbe dell'impatto mediatico su operatori sanitari e cittadini dei primi casi inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che hanno determinato il divieto di utilizzo a scopo cautelativo di due lotti adottato dall'AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/12/WC500177992.pdf

Aspirina e clonidina nel perioperatorio e rischio di danno renale acuto

Il danno renale acuto è una comune complicanza degli interventi chirurgici e secondo alcuni studi l'uso di aspirina o clonidina nel periodo pre- o post-operatorio potrebbe ridurre l'insorgenza di tale complicanza. Uno studio clinico pubblicato su JAMA, randomizzato, in cieco versus placebo ha valutato se l'aspirina o la clonidina influenzino il rischio di danno renale acuto in 6905 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca tra il Gennaio 2011 ed il Dicembre 2013. Dai risultati è emerso che l'aspirina ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore che a sua volta è risultato associato ad un maggior rischio di danno renale acuto rispetto a pazienti con assenza di sanguinamento maggiore. Per quanto riguarda la clonidina, questa ha aumentato il rischio di ipotensione che in un'analisi post hoc è risultata correlata ad un maggior danno renale acuto rispetto a coloro che non hanno sviluppato ipotensione clinicamente evidente. Da queste evidenze è emerso che né l'aspirina né la clonidina somministrate nel periodo peri-operatorio riducono il rischio di danno acuto renale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aspirina-e-clonidina-nel-perioperatorio-e-rischio-di-danno-renale-acuto-un-trial-clinico-ran>

Nota informativa importante sul rischio di esiti avversi della gravidanza con esposizione a farmaci contenenti valproato

L'EMA e l'AIFA forniscono importanti informazioni e focalizzano l'attenzione sulla sicurezza di medicinali contenenti valproato. L'esposizione in utero a tali farmaci aumenta il rischio di gravi disordini dello sviluppo e/o di malformazioni congenite per il nascituro. I dati disponibili evidenziano che i bambini esposti al valproato in utero presentano un rischio maggiore di sviluppare disordini dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore) e di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore), rispetto alla popolazione generale dello studio. Alcuni dati limitati suggeriscono, inoltre, che i bambini esposti al valproato in utero sono verosimilmente più inclini a sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD). Il valproato non deve essere prescritto alle bambine, alle adolescenti, alle donne in età fertile o in gravidanza a meno che non sia possibile farne a meno; per una donna che risultasse incinta, e già in trattamento con valproato sarebbe necessaria una modifica della terapia; nel caso in cui ciò non fosse possibile dovrebbe essere usato il dosaggio minimo efficace ed assumere la dose giornaliera in maniera frazionata durante tutto l'arco della giornata. È fondamentale valutare il rapporto rischi/benefici nell'iniziare una terapia con questo farmaco, in particolare nel caso in cui la donna volesse intraprendere una gravidanza. Nel prescrivere una terapia a base di valproato nella donna fertile è bene far adottare un programma efficace di contraccezione, informandola dei possibili rischi per il nascituro se esposto a questo antiepilettico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_Valproato.pdf

Nuove e importanti informazioni di sicurezza su Tecfidera (dimetilfumarato)

L'Agenzia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli operatori sanitari in merito ad alcune nuove e importanti informazioni di sicurezza relative a Tecfidera (dimetilfumarato) e al rischio di insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in caso di linfocitopenia severa e prolungata. Nell'ottobre 2014 è stato segnalato un caso fatale di PML in un paziente trattato con Tecfidera per 4,5 anni nell'ambito di uno studio clinico e che aveva sviluppato una linfocitopenia severa, reazione avversa nota del farmaco. I pazienti che ricevono Tecfidera e sviluppano linfocitopenia devono essere sottoposti a stretto e frequente monitoraggio per rilevare i segni e i sintomi della disfunzione neurologica e quando si sospetta la PML il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Tecfidera_DHPC.pdf

Diabete, sulfoniluree associate a un aumento della mortalità

Una recente metanalisi effettuata su 18 studi controllati per un totale di 167.000 pazienti, condotta da autori canadesi, pubblicata su *Lancet* ha valutato il rischio di mortalità generica, di mortalità cardiovascolare e di infarto miocardico legato all'uso delle diverse sulfoniluree. La mortalità dei pazienti trattati con glicazide è risultata del 4%, con glibenclamide del 7%, fino ad arrivare ad un 23% negli utilizzatori di clorpropamide. Dall'analisi del rischio relativo di decesso dovuto a una qualunque causa oppure a cause cardiovascolari è emerso che glicazide e glimepiride sono correlate ad un minor rischio di sviluppare uno dei due eventi rispetto alla glibenclamide. Secondo i ricercatori è fondamentale che i medici prestino attenzione alle possibili differenze nel rischio di mortalità nello scegliere la sulfonilurea più adatta per il paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=34&id=16655>

Eventi avversi da amoxicillina sottostimati negli studi clinici

I ricercatori del NPS Medicine Wise di Sidney hanno effettuato una metanalisi ed una revisione sistematica presentate in uno studio pubblicato sul *Canadian Medical Association Journal* per fornire importanti informazioni sui possibili eventi correlati all'uso dell'antibiotico amoxicillina. Dei 45 trial clinici analizzati solo 25 hanno riportato informazioni adeguate sugli eventi avversi associati a tale farmaco; tra i principali eventi bisogna considerare che i pazienti in trattamento con amoxicillina e acido clavulanico hanno presentato diarrea con un OR pari a 3,30 (95% IC 2,23-4,87) rispetto ai controlli ed candidosi con un OR pari a 7,77 (95% IC 2,23-27,11). Non è stato evidenziato un aumento del rischio di rash, nausea, prurito, vomito e alterazioni della funzionalità epatica. Dalle analisi è emersa una sottostima degli eventi avversi nella maggior parte degli studi analizzati, con possibili ripercussioni sulla stesura di linee guida e sulla salute dei pazienti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.cmaj.ca/content/early/2014/11/17/cmaj.140848.full.pdf>

Rischio morte improvvisa con cotrimossazolo aggiunto a un ARB o ACE inibitore nell'anziano

Uno studio condotto dall'Università di Toronto, pubblicato sul *British Medical Journal* ha evidenziato un rischio di morte improvvisa maggiore di un terzo nei pazienti in terapia con ACE inibitori o sartani trattati con cotrimossazolo rispetto a coloro trattati con amoxicillina. Sono stati identificati 1027 casi trattati con il farmaco in questione comparati a 3733 controlli. Nell'analisi sulla morte improvvisa entro 7 giorni dalla prescrizione di antibiotici in pazienti in terapia con ACE-inibitore o sartani è emerso un OR, rispetto all'amoxicillina, di 1,38 per il cotrimossazolo (95% IC 1,09-1,76), 1,29 per la ciprofloxacina (95% IC 1,03-1,62), 0,74 (95% IC 0,53-1,02) per la norfloxacina e 0,64 (95% IC 0,46-0,88) per la nitrofurantoina. L'OR è risultato aumentato lievemente per cotrimossazolo se il rischio per morte improvvisa veniva valutato entro 2 settimane. Questo aumento del rischio di morte improvvisa nei pazienti in trattamento con ACE-inibitore o sartano e cotrimossazolo si ritiene legato ad una condizione di iperkaliemia determinata da un effetto sinergico dei due farmaci.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:
<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6196.full.pdf+html>

Nota Informativa Importante su micofenolato mofetile

Una revisione dei casi segnalati e degli studi pubblicati ha mostrato che il micofenolato mofetile in combinazione con altri immunosoppressori può provocare ipogammaglobulinemia e bronchiectasie. La forma farmacologicamente attiva del micofenolato mofetile è l'acido micofenolico, pertanto le nuove avvertenze riguardanti i rischi di ipogammaglobulinemia e bronchiectasie si riferiscono anche ai prodotti che contengono acido micofenolico come principio attivo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-micofenolato-mofetile-12122014>

Nuove importanti informazioni di sicurezza su Minocin

L'Agenzia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli operatori sanitari in merito ad alcune nuove e importanti informazioni di sicurezza relative a Minocin (minociclina) e al rischio di comparsa di sindrome di DRESS in seguito al trattamento dell'acne vulgaris.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nuove-importanti-informazioni-di-sicurezza-su-minocin>

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di dicembre 2014)**

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Aggiornamento con atto dirigenziale del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale "Testo Unico dicembre 2010 di cui al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 n.U0026 come previsto dallo stesso decreto. Riunione della Commissione di ottobre 2014	Lazio	Determinazione	17541	Dicembre	2014
Centri autorizzati alla prescrizione del medicinale pirfenidone per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata: aggiornamento	Lombardia	Circolare	04.12.14	Dicembre	2014
Centri prescrittori e modalità di erogazione del medicinale trastuzumab emtansine (KADCYLA).	Lombardia	Circolare	04.12.14	Dicembre	2014
Individuazione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Belinostat (belinostat). Integrazione D.D. n.277/2014	Puglia	Determinazione	408	Dicembre	2014
Individuazione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Tarceva (erlotinib). Integrazione D.D n. 357 del 14.11.2014	Puglia	Determinazione	407	Dicembre	2014
Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia	Sicilia	Circolare	04.12.14	Dicembre	2014
Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTOR) con inserimento, estensione, modifica ed esclusione di principi attivi approvato con D.D. n. 153/13 e D.D. n. 438/14 e n. 295/14. Pubblicato sul BURP 142/2014. Aggiornamento	Puglia	Determinazione	393	Dicembre	2014

Fonte della tabella: Azygos srl

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago (Università di Catania)

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo (Università di Catania), Laura Longo (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Silvana Mansueto (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Marco Muscianisi (Università di Catania), Andrea Navarra (Università di Catania)